



# **Guías Prácticas Clínicas**

## **PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

**Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHHEM) 2017**

1

**Sociedad Chilena de Hematología**  
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile  
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)  
[www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el juicio médico individual.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta agosto 2016.

## **Conflicto de intereses**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología y deberá ser aprobada para su inclusión.

## **Autores**

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

- Dra. Carolina Rojas Soto
- Dr. Ignacio Corvalan Valenzuela
  
- Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:  
Dra. Carmen Cao Pochintesta y Dra. María de los Angeles Rodríguez Siclari.



## **ALCANCE DE LA GUÍA**

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de síndrome mielodisplásico.
- Los síndromes mielodisplásicos se clasifican según CIE-10 (desde 1997), con el código D469.

### **Usuarios a los que está dirigida la guía:**

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos-farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con “Síndrome mielodisplásico mayores de 15 años”.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Síndromes mielodisplásicos, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con síndrome mielodisplásico.

EL NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN ESTÁN BASADOS EN SISTEMA DE GRADUACIÓN IDSA-US PUBLIC HEALTH SERVICE GRADING SYSTEM (Dykewicz. Clin Infect Dis 2001).



## **TABLA DE CONTENIDOS**

1. INTRODUCCIÓN
2. EPIDEMIOLOGÍA
3. DIAGNÓSTICO
  - a. Clínica
  - b. Exámenes complementarios
  - c. Clasificación
4. PRONÓSTICO
5. TRATAMIENTO  
ALGORITMO
6. CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO
7. BIBLIOGRAFÍA



## 1. Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de desórdenes clonales de las células progenitoras hematopoyéticas, caracterizados por la presencia de citopenia(s) debido a hematopoyesis infectiva, displasia en una o más líneas mieloides y una tendencia variable a evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA)(1).

Presentan una compleja fisiopatología, en la que se reconocen fenómenos de disregulación epigenética y alteraciones citogenéticas y/o mutacionales, que fundamentan, en parte, las terapias actuales. (2)

Desde la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconoce el SMD como una neoplasia hematológica (está dentro de la categoría de neoplasias mieloides) (1).

## 2. Epidemiología

Los SMD son más frecuentes en personas de edad avanzada, con una mediana de presentación de 70 años (3).

Su incidencia anual es de: 3-5 casos por 100.000 hab.(4). En Chile hay registros epidemiológicos en algunas regiones con tasa de incidencias que varía entre 0 y 1,6 por 100 mil hab.; esto posiblemente se deba a un subdiagnóstico esta patología (5).

## 3. Diagnóstico

El diagnóstico de SMD debe basarse en estudios en sangre periférica y médula ósea, considerando los antecedentes clínicos del paciente. Los criterios utilizados actualmente son los propuestos por Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

La presencia de **citopenia** es una condición “sine qua non” para el diagnóstico de cualquier SMD. La clasificación WHO se basa principalmente en el grado de displasia y el porcentaje de blastos para la clasificación de la enfermedad y el tipo de **citopenia específica** sólo tiene un impacto menor en la clasificación. La aproximación al diagnóstico de SMD debe empezar con la exclusión de causas no malignas de citopenias. (34)

Es importante tener presente que los cambios displásicos en la médula ósea no son sinónimo de SMD. La displasia no es, *per se*, evidencia definitiva de desorden clonal; factores nutricionales y tóxicos, entre otros, pueden provocar cambios displásicos. Al no haber un dato patognomónico de SMD, en todos los casos se debe excluir toda etiología de citopenia y displasia transitoria.



**A. Clínica.** Deben recabarse síntomas relacionados a citopenias (anemia, hemorragia o infección), su intensidad y duración, así como los requerimientos transfusionales. Además incluir antecedentes que permitan realizar un adecuado diagnóstico diferencial con causas de citopenias y displasia secundaria, en especial exposición a tóxicos (tabaco, alcohol, benzol, arsénico y otros, como metales pesados y/o productos químicos utilizados en la agricultura); exposición a fármacos, incluyendo quimioterapia (QT) y/o radioterapia, antibióticos (por ejemplo, cotrimoxazol), inmunosupresores (micofenolato mofetil), factores de crecimiento hematopoyéticos.

**B. Exámenes complementarios.** Los estudios deben realizarse tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO) (Tabla 1).

**Tabla 1. Procedimientos diagnósticos en síndromes mielodisplásicos.**

Metodología	Valor diagnóstico	Prioridad
Hemograma (con frotis sangre periférica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Número de líneas con displasia</li> <li>Porcentaje de blastos</li> <li>Número de monocitos</li> </ul>	Obligatorio
Mielograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Número de líneas con displasia</li> <li>Porcentaje de blastos</li> <li>Porcentaje de sideroblastos en anillos</li> </ul>	Obligatorio
Biopsia médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibrosis</li> <li>Celularidad</li> <li>Inmunohistoquímica</li> </ul>	Obligatorio
Análisis citogenético	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anormalidades cromosómicas</li> </ul>	Obligatorio
FISH	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buscar anomalías específicas</li> </ul>	Recomendado <sup>+</sup>
Inmunofenotipo por citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distinguir entre mielodisplasia y citopenia de origen no clonal</li> <li>Recuento CD34</li> <li>Recuento enfermedad residual mínima</li> </ul>	Recomendado
Secuenciación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones genéticas<sup>*</sup></li> </ul>	En casos específicos en casos de disponibilidad

<sup>+</sup> Buscar delección del cromosoma 7 o localización cromosómica 5q.31 en SMD hipoplásicos o con fibrosis severa.

<sup>\*</sup> Mutaciones recurrentes de genes codificantes ocurren aprox. en 25% de los pacientes con SMD (7). Las más frecuentes (que estuvieron en más del 10% de los pacientes) están implicadas en regulación epigenética (TET2 y ASL1) y en el proceso de splicing (corte y empalme del ADN; SF3B1 y SRSF2).



Se debe hacer mención especial de la morfología ya que representa el fundamento del diagnóstico. Se recomienda que las muestras de sangre y de médula ósea sean examinadas morfológicamente cumpliendo los siguientes aspectos: ( 15)

- Mediante el uso de tinción May - Grünwald - Giemsa y tinción de hierro.
- Contando al menos 200 células en frotis de sangre y 500 células en frotis de médula ósea, incluyendo por lo menos 100 eritroblastos y 30 megacariocitos.

Para calificar como significativo, el porcentaje requerido recomendado de células displásicas en médula ósea es  $> 10\%$  de las células nucleadas en el linaje evaluado. Las características de la sangre periférica y médula ósea en las mielodisplasias se resumen en la Tabla 2. (13)

La cuantificación de blastos es de importancia crítica para una adecuada clasificación del SMD. De acuerdo al consenso de criterios establecidos recientemente, los blastos mieloides son definidos sobre la base de las siguientes alteraciones:

- Aumento en la relación núcleo/citoplasma.
- Núcleolos fácilmente visibles.
- Cromatina fina y basofilia citoplasmática variable.
- Presencia y/o ausencia de gránulos o bastones de Auer, sin detección de la zona de Golgi.
- Los mieloblastos en el SMD pueden ser clasificados como granulares o agranulares.

La evaluación del frotis de la médula debe incluir tinción de hierro (reacción azul de Prusia) para evaluar la presencia y número de sideroblastos en anillo. Los sideroblastos deben cumplir los criterios consensuados: esto es un mínimo de cinco gránulos que convergen al menos en un tercio de la circunferencia del núcleo.



**Tabla 2: Características morfológicas. (15)**

LINAJE CELULAR		
Eritrocítico	Granulocítico	Megacariocítico
<b>Sangre Periférica</b>		
Anisocitosis	Pseudo Pelger-Hüet	Anisocitosis plaquetarias
Poiquilocitosis	Hipogranulación/agranulocitosis	Macroplaquetas
Punteado basófilo	Blastos	
<b>Médula ósea</b>		
Doble núcleo	Formas nucleares bizarras	Formas monolobulares grandes
Puentes internucleares	Pseudo Pelger- Hüet	Elementos binucleados pequeños
Bordes nucleares irregulares	Granulocitos hipogranulares/agranulares	Núcleos dispersos
Cambios magaloblastoides	Hipersegmentación nuclear	Micromegacariocitos
Sideroblastos en anillo	Pseudo gránulos de Chediak- Higashi	Degranulación
Inclusiones citoplasmáticas		
Punteado citoplasmático		
Hemoglobinización incompleta	Anisocitosis	
Citoplasma marginal		
Vacuolación		

La evaluación inicial puede no constituir un diagnóstico definitivo de SMD. En dichos casos el inmunofenotipo por citometría de flujo (8) y el estudio mutacional, pueden aportar en forma complementaria, pese a no estar incorporados aún dentro de los criterios diagnósticos. No siempre están disponibles en forma rutinaria.

Cabe mencionar que algunos pacientes pueden presentar *citopenias y/o cambios displásicos persistentes* leves, sin un diagnóstico claro pese a todo el estudio. Para estos casos se han planteado los términos de ***citopenia (o displasia) de significado desconocido***. (6)





Además debemos considerar realizar exámenes que ayudan al diagnóstico diferencial: (reticulocitos, LDH, haptoglobina, ferritina y niveles de eritropoyetina [EPO]) ó que son factores predictivos de terapia: (ferritina y niveles de EPO).

**C. Clasificación:** Los pacientes con SMD se deben clasificar de acuerdo al sistema de la OMS. (Tabla 3).

**Tabla 3.1: Clasificación de los SMD según OMS (2008)**

Subtipos	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos en anillo MO (%)	Displasia
<b>CRDU</b>	1 ó 2	< 1	< 5	< 15	1 línea (≥ 10%)
<b>ARSA</b>	Anemia	No	< 5	≥ 15	Sólo eritroide
<b>CRDM</b>	Citopenia(s)	< 1 Sin bastones de Auer < 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocitos	< 5 Sin bastones de Auer	± 15	≥ 2 líneas (≥ 10% de células)
<b>AREB-1</b>	Citopenia(s)	< 5 Sin bastones de Auer < 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocitos	5-9 Sin bastones de Auer		Indiferente
<b>AREB-2</b>	Citopenia(s)	5-19 (± bastones de Auer) < 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocitos	10-19 (± bastones de Auer)		Indiferente
<b>SMD no clasificable</b>	Citopenias	≤ 1	< 5		< 10% en ≥ 1 línea(s) mieloides más 1 alteración citogenética característica
<b>SMD con del(5q) aislada</b>	Anemia Plaquetas normales ó elevadas	< 1 Sin bastones de Auer	< 5 Sin bastones de Auer		Megacariocitos con núcleo hipolobulado  del(5q) aislada

*AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal; CRDU: citopenia refractaria con displasia unilineal; OMS: Organización Mundial de la Salud.*



**Tabla 3.2: Clasificación de los SMD según OMS (2016). (35)**  
Hallazgos en MO, SP y citogenética del SMD. (26)

Subtipos	Linaje displásico	Citopenias	Sideroblastos en anillo MO (%)	Blastos MO (%)/SP (%)	Resultado estudio Citogenético por análisis convencional
<b>SMD con displasia unilineal (SMD-DUL)</b>	1	1 ó 2	<15%/<5% <sup>z</sup>	MO<5%, SP <1% sin bastones de Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios de: del (5q)
<b>SMD con displasia multilineal (SMD-DML)</b>	2 ó 3	1 - 3	<15%/<5% <sup>z</sup>	MO<5%, SP <1% sin bastones de Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios de: del (5q)
<b>SMD con Sideroblastos en anillo (SMD-SA)</b>					
<b>SMD-SA con displasia unilineal (SMD-SA-DUL)</b>	1	1 o 2	≥ 15%/≥5% <sup>z</sup>	MO<5%, SP <1% sin bastones de Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios de: del (5q)
<b>SMD-SA con displasia Multilineal (SMD-SA-DML)</b>	2 ó 3	1 - 3	≥15%/≥5% <sup>z</sup>	MO<5%, SP <1% sin bastones de Auer	Cualquiera, a menos que cumpla con todos los criterios de: del (5q)
<b>SMD con del(5q) aislada</b>	1-3	1-2	Alguno ó ninguno	MO<5%, SP <1% sin bastones de Auer	Del(5q) aislada ó con 1 alteración adicional excepto del(7) ó -7
<b>SMD con exceso de blastos (SMD-EB)</b>					
<b>SMD-EB-1</b>	0-3	1-3	Alguno ó ninguno	MO 5%-9%, SP 2% -4% sin bastones de Auer	Cualquiera
<b>SMD-EB-2</b>	0-3	1-3	Alguno ó ninguno	MO 10%-19%, SP 5% -19% ó con bastones de Auer	Cualquiera



Subtipos	Linaje displásico	Citopenias	Sideroblastos en anillo MO (%)	Blastos MO (%)/SP (%)	Resultado estudio Citogenético por análisis convencional
<b>SMD inclasificable (SMD-I)</b>					
Con 1% de blastos en SP	1-3	1-3	Alguno ó ninguno	MO<5%, SP =1% <sup>‡</sup> , sin bastones de Auer	Cualquiera
Con displasia de un linaje y pancitopenia	1	3	Alguno ó ninguno	MO<5%, SP <1% sin bastones de Auer	Cualquiera
Basada en la definición de anomalías citogenéticas	0	1-3	<15% <sup>§</sup>	MO<5%, SP <1% sin bastones de Auer	SMD con alteraciones definidas
Citopenia refractaria de la infancia	1-3	1-3	Ninguno	MO<5%, SP <2% sin bastones de Auer	Cualquiera

*Citopenia definida como: Hb < 10 g/dl, Rcto de plaquetas < 100 x 10<sup>3</sup>/L; y RAN < 1800 x 10<sup>3</sup>/L. Ocasionalmente el SMD puede presentarse con anemia o trombocitopenia moderada alrededor de estos valores. Los monocitos en SP < 1 x 10<sup>3</sup>/L.*

<sup>‡</sup> *Mutación SF3B1 está presente*

<sup>‡</sup> *Uno por ciento de los blastos en SP deben ser registrados al menos en dos oportunidades separadas*

<sup>§</sup> *Casos con ≥15% de los sideroblastos en anillos por definición tienen displasia eritroide significativa, y son clasificados como SMD-SA-DUL*

#### 4. Pronóstico

Numerosos estudios han tratado de relacionar distintas variables con una evolución desfavorable. Así es como hay varias clasificaciones pronósticas en SMD: índice de score pronóstico internacional (IPSS), IPSS revisado (IPSS-R), índice pronóstico basado en la clasificación de la OMS (WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)).

Estos sistemas otorgan puntajes de acuerdo a los hallazgos; la suma de estos puntajes da un score pronóstico.

El **IPSS-R** definió las distintas variables basándose en el análisis de 7012 pacientes con SMD no tratados con terapias modificadoras de enfermedad (9). En comparación al IPSS es capaz de mejorar la capacidad para determinar la supervivencia al distinguir 5 subgrupos. Cabe destacar



que es un score que sólo provee pronóstico al diagnóstico y no durante el curso de la enfermedad. (Tabla 4)

**Tabla 4. IPSS-R**

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
<b>Citogenética</b>	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
<b>Blastos (%) en médula ósea</b>	≤ 2 %		2-5 %		5-10 %	>10 %	
<b>Hemoglobina g%</b>	≥ 10		8-10	<8			
<b>Plaquetas x 10<sup>3</sup>/μL.</b>	≥100	50-100	<50				
<b>RAN x 10<sup>3</sup>/μL.</b>	>800	<800					

**Citogenética:**

*Muy bueno: del(11q),-Y.*

*Bueno: normal, del(20q), del(5q), del(12p).*

*Intermedio: trisomía 8, del (7q)*

*Pobre: inv 3,-7, compleja con 3 anormalidades*

*Muy pobre: compleja (>3 anormalidades).*

**RAN:** Recuento absoluto de neutrófilos

Grupo riesgo según IPSS-R	Score	Supervivencia (años)	25% evolución a LMA (años)
<b>Muy bajo</b>	< 1,5	8,8	NA
<b>Bajo</b>	1,5 – 3	5,3	10,8
<b>Intermedio</b>	3 - 4,5	3,0	3,2
<b>Alto</b>	4,5 – 6	1,6	1,4
<b>Muy alto</b>	> 6	0,8	0,73

**NA:** No alcanzado.

La edad, el performance status, la ferritina, LDH y B2M también ayudan a predecir supervivencia, pero no el riesgo de evolución a leucemia aguda.



En los grupos de bajo riesgo la edad es el factor más importante.

La clasificación de la OMS no recomienda el uso de mutaciones específicas en el análisis rutinario de pacientes con SMD (1,2). Las mutaciones en TP53 , EZH2, ASXL1 , RUNX1 y ETV6 son las que más consistentemente se asocian a disminución en supervivencia. Otras mutaciones confieren pronóstico adverso en análisis multivariados, resultados que no han sido reproducidos en series independientes.(10)

## 5. Tratamiento

El tratamiento se basa en la categorización de los pacientes según el riesgo:

- Alto riesgo: IPSS int-2 ó alto; WPSS riesgo alto ó muy alto; y/o IPSS-R alto ó muy alto.
- Bajo riesgo: Categorías que no están en listado anterior.

Además se debe considerar la situación basal del paciente, su performance status (PS) y sus comorbilidades. (11)

### 5.1 Opciones terapéuticas

**A. Estrategia de observación activa (“watch & wait”):** Los SMD primarios de bajo riesgo con citopenias asintomáticas podrían mantenerse sólo con seguimiento de forma regular (sin tratamiento). Si se opta por esta opción, debe reconocerse en forma temprana: cualquier aumento en las citopenias, en el número de blastos o en la evolución del cariotipo.

*Nivel de recomendación: IV-C.*

**B. Terapia de soporte.** El soporte transfusional debe ser individualizado y basado en el juicio clínico. No hay valores hematimétricos que por sí solos sean indicativos.

**C. Factores estimulantes hematopoyéticos .**

*a) Agentes de crecimiento eritrocitario.(ACE)*

En pacientes con requerimientos de glóbulos rojos (GR), en especial, los de bajo riesgo: considerar factores predictivos de buena respuesta como la dependencia transfusional (< 2 U GR al mes) y los niveles de eritropoyetina (EPO) endógena (< 500 UI/L). (12,13)

- ✓ Dosis de EPO: 60.000-80.000 UI/semana (una vez por semana ó repartidas en 2 ó 3 dosis).



- ✓ Darbepoyetina: 300 µg/semana (dosis única). Debe descartarse insuficiencia renal (en cuyo caso hay que reducir la dosis al 50%).
- ✓ Suplementar con hierro oral ó intravenoso si procede (ferritina < 100 ng/mL y/ó saturación de transferrina < 20%).

Respuesta: Debe evaluarse a las 8-12 semanas, aunque se puede realizar control preliminar a las 4 semanas. En caso de respuesta, ajustar dosis o frecuencia si fuera necesario, con el objetivo de conseguir una Hb. estable no > a 12 g/dL. Si se supera ese límite, se debe interrumpir el ACE y reiniciar cuando se sitúe en 11 g/dL.

En caso de falta de respuesta, se puede considerar añadir G-CSF (300 µg/semana administrados en 1-3 dosis por semana) durante otras 8 semanas adicionales. Si no hay respuesta a las 16-20 semanas, suspender tratamiento.

Si se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda descartar ferropenia y otras causas de anemia. También se debe descartar un cambio en el estado de la enfermedad.

**Nivel de recomendación: I-B.**

b) *Agentes de crecimiento granulocitario.(G-CSF) y antibióticos profilácticos.*

No están recomendados de inicio, a menos que se hayan presentado cuadros infecciosos graves, ó como profilaxis de eventual neutropenia por quimioterapia.

c) *Quelantes de fierro.*

Pueden ser útiles en pacientes con sobrecarga de fierro, donde estudios retrospectivos sugieren que podrían mejorar la supervivencia. (14)

Considerar en pacientes con ferritina > 1.000 - 2.500 ng/mL (15,16), en especial en candidatos a Trasplante alogénico. (17) **Nivel de recomendación: V-B.**

d) *Agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO)*

P.Ej.: eltrombopag ó romiplostim deben ser considerados en SMD con trombocitopenia.

## D. Hipometilantes

**Azacitidina versus decitabina:** la primera demostró ser superior en supervivencia global sobre la terapia convencional en ensayo randomizado (18), en cambio, decitabina no ha mostrado clara ventaja en 2 ensayos fases III (19,20).



a) Azacitidina.

Indicación: De elección en pacientes con SMD de alto riesgo. Podría considerarse en pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta ó refractarios a EPO, y en pacientes con delección 5q-, no respondedores a lenalidomida.

- ✓ *Dosis:* No está definida en SMD de bajo riesgo (esquema de 5 días).
- ✓ En alto riesgo: 75 mg/m<sup>2</sup> por 7 días cada 28 días.(21)

Los pacientes deben ser tratados, como mínimo, 6 ciclos. La terapia se debe mantenerse hasta progresión de enfermedad. *Nivel de recomendación: I-A.*

**E. Lenalidomida**

Lenalidomida ha demostrado mejorar la dependencia de transfusiones de GR (respuestas 50-60%), logrando incluso respuestas citogenéticas.(22,23). Los pacientes que alcanzan alguno de estos objetivos tienen mayor supervivencia. (24)

Indicación: De elección en pacientes con SMD de bajo riesgo con delección 5q- y dependencia transfusional, con baja probabilidad de respuesta a EPO ó en los que haya fracasado este tratamiento con tasa respuesta cercana al 83%. Puede considerarse el estudio de la mutación p53, que confiere resistencia a lenalidomida.(25)

Se puede considerar en casos seleccionados de pacientes sin delección 5q con anemia resistente a Eritropoyetina (26) con respuestas variables entre 12-57% según alteraciones genéticas asociadas.

- ✓ *Dosis recomendada:* 10 mg al día vía oral durante 21 días en ciclos cada 28 días.

Administrar como mínimo 3 - 4 ciclos antes de considerar su suspensión. En pacientes respondedores se indica hasta progresión de enfermedad. En caso de pérdida de respuesta, se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

Monitorización: Control estricto con hemograma, en especial las primeras semanas de tratamiento, por neutropenia y trombocitopenia grado 3-4 objetivada en 60% de los pacientes. Podría requerir reducción de dosis ó G-CSF. *Nivel de recomendación: I-B.*

**F. Inmunosupresión.**

Inmunoglobulina antitimocito (ATG) (27) y ciclosporina :

Se han objetivado respuestas entre 25 - 40% en las citopenias en SMD de bajo riesgo, sin beneficio en supervivencia (28), con considerable morbimortalidad. Puede considerarse en pacientes jóvenes con SMD de bajo riesgo, hipoplásico, con cariotipo normal o trisomía 8.



Los factores predictivos no han sido consistentes en los distintos trabajos(29), sin beneficio en supervivencia. La médula es hipocelular en el 10-20% de los pacientes con SMD. La presencia de clones de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y positividad HLA-DRB1 son predictores de respuesta favorable a terapia inmunosupresora. **Nivel de recomendación: II-C.**

#### **G. Quimioterapia tipo LMA.**

Considerar sólo en pacientes jóvenes con cariotipo favorable candidatos a TPH alogénico con > 10% de blastos. **Nivel recomendación: II-B.**

Esta es una estrategia razonable ya que se conoce que el status de la enfermedad pre-TPH afecta el riesgo de recaída (30); se sabe que los pacientes con cariotipo desfavorable tienen baja tasa de RC y de corta duración (31).

#### **H. Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.**

Esta es la única alternativa potencialmente curativa. Deben evaluarse los beneficios versus los riesgos considerando: edad biológica, comorbilidades y las preferencias del paciente (32). En pacientes jóvenes se debe realizar al diagnóstico el estudio de HLA (al paciente y hermanos). Todos los pacientes de alto riesgo deben ser discutidos en comités de especialistas si son candidatos a esta terapia. Debe considerarse individualmente su indicación en SMD de bajo riesgo. **Nivel recomendación: II-B.**

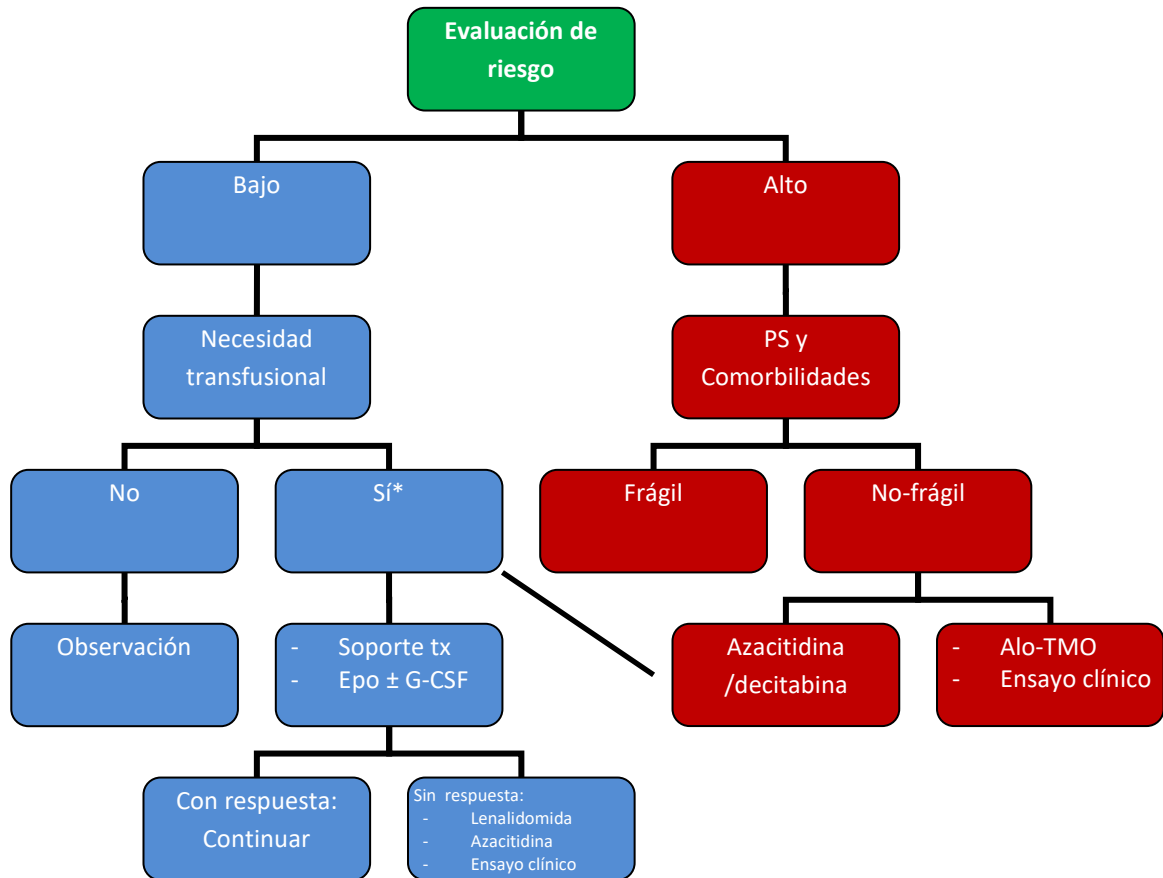
### **6. Seguimiento y criterios de respuesta.**

Los pacientes deben someterse a un seguimiento regular incluyendo los exámenes de sangre. En caso de una intervención terapéutica (al diagnóstico ó en caso de progresión de enfermedad) ó ensayo clínico, deben agregarse evaluaciones de la médula ósea con estudio citogenético. La frecuencia de los controles depende del riesgo de enfermedad y la elección terapéutica.

Los criterios de respuesta en SMD fueron definidos por el International Working Group (IWG) y revisados en 2006 (33). Éstos son esenciales para evaluar el resultado de la terapia, y para poder comparar resultados entre ensayos clínicos. Hay 2 tipos de respuestas dependiendo de los objetivos del tratamiento: 1) remisión completa o parcial y respuesta citogenética para los tratamientos que alteran la historia natural de la enfermedad; 2) mejoría hematológica (de las citopenias), en caso de terapias de soporte.



Fig. 1. Algoritmo de manejo SMD.



\* Considerar Alo-TMO en pacientes jóvenes.



## 7. Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon: IARC Press, 2008, pp89-107.
2. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011; 364: 2496–2506.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114: 937-51.
4. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008; 112: 45-52.
5. Primer informe de registros poblacionales en cáncer en Chile. Unidad VENT y Estudios. Depto. Epidemiología DIPLAS MINSAL. 2012.
6. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic síndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. Eur J Clin Invest 2009; 39: 548–553.
7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013; 122(22): 3616-3627.
8. Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. Leukemia 2012; 26(7): 1730-1741.
9. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120(12): 2454-65.
10. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Blood 2013; 122(25): 4021-4034.
11. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. J Clin Oncol 2011; 29(16): 2240-2246.
12. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. Blood 2005; 106: 802-11.



13. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3607-3613.
14. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leuk Res* 2010; 34(7): 864-870.
15. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122: 2943-64.
16. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(7): 838-874.
17. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109(10): 4586-4588.
18. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 223-232.
19. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106(8): 1794-1803.
20. Lübbert M, Suciú S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1987-1996.
21. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27(11): 1850-1856.
22. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352: 549-557.
23. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-3776.
24. List AF, Bennett JM, Sekeres MA, et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. *Leukemia* 2014; 28(5): 1033-1040.
25. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1971-1979.



26. Sibon D, Cannas G, Baracco F, et al. Lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q and refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *Br J Haematol* 2012; 156: 619-625.
27. Stadler M, Germing U, Kliche KO, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004; 18: 460-465.
28. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care—SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011; 29: 303–309.
29. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007; 21: 1436–1441.
30. Lim Z, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 405–411.
31. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged > 60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007; 110(2): 345-352.
32. Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2013: 522-528.
33. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2): 419-425.
34. Stanley L Schrier, Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Apr 22, 2016.)
35. Arber D, Orazi A, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127 (20): 2391 – 2405